

Pharmakologisch akzeptierbare Salze von Clopidogrel

Die vorliegende Erfindung betrifft Salze von Clopidogrel, insbesondere neue polymorphe Formen von Clopidogrel-Hydrobromid, sowie Salze von Clopidogrel mit Benzolsulfonsäure (Besylat), mit para-Toluolsulfonsäure (Tosylat), mit Naphthalin-2-sulfonsäure (Napsylat) und mit Oxalsäure (Oxalat).

10 Clopidogrel ist eine pharmazeutisch wirksame Verbindung und ist an sich bekannt. Mit Clopidogrel wird das rechtsdrehende S-Enantiomere von alfa-(2-Chlorphenyl)-6,7-dihydro-thieno-[3,2-c]pyridin-5(4H)essigsäure-methylester bezeichnet.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen sowie pharmazeutisch aktive Zusammensetzungen, welche mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung in an sich bekannten Konzentrationen enthalten. Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung der

20 neuen Verbindungen und Formen zur Herstellung von pharmazeutisch aktiven Zusammensetzungen, welche mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung in einer pharmazeutisch wirksamen Konzentration enthalten.

25 In EP 0 099 802 sind das racemische Gemisch sowie die beiden enantiomeren Formen von Clopidogrel offenbart. In EP 1 087 976 sind weitere Salze von Clopidogrel beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft sechs neue polymorphe

30 Formen von (+)-(S)-Clopidogrel-Hydrogenbromid, welche hierin als polymorphe "Form A", polymorphe "Form B", polymorphe "Form C", polymorphe "Form D", als polymorphe "Form E", und als polymorphe "Form F" bezeichnet sind, sowie zwei neue polymorphe Formen von (+)-(S)-Clopidogrel-Napsylat,

35 welche hierin als polymorphe "Form A" und polymorphe "Form B" bezeichnet sind. Diese polymorphen Formen unterscheiden

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

IAP9 Rec'd PCT/PTO 23 AUG 2006

- 2 -

sich voneinander in ihren Pulver-Röntgendiagrammen (XRPD). Die polymorphen Formen des Clopidogrel Hydrobromides unterscheiden sich zusätzlich im Infrarot-Spektrum. In der vorliegenden Beschreibung werden die XRPD-Peaks zur 5 Unterscheidung verwendet.

Die charakteristischen XRPD-Peaks von Clopidogrel-Hydrobromid der polymorphen Formen A, B, C, D, E und F und Clopidogrel Napsylat der polymorphen Formen A und B sind 10 ausgedrückt in Grad 2θ mit einer Genauigkeit von ±0.2 Grad 2θ, und befinden sich bei folgenden in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgelisteten Streuwinkeln.

Tabelle 1

Clopidogrel Hydrobromid Form	Winkel [2θ]:	relative Intensität
A	9.83	mittel
	10.35	mittel
	19.98	stark
	23.03	stark
B	9.49	mittel
	10.39	mittel
	12.87	mittel
	19.53	stark
C	8.20	stark
	8.92	stark
D	9.76	mittel
	10.40	schwach-mittel
	19.50	stark
	23.01	stark
E	7.72	mittel
	9.27	mittel
	9.88	mittel
	11.91	mittel
F	12.48	stark
	15.89	mittel
	20.16	stark
	21.97	stark

- 3 -

Tabelle 2

Clopidogrel Napsylat Form	Winkel [2θ°]:	relative Intensität
A	8.59	mittel-stark
	13.55	mittel-stark
	19.00	mittel-stark
	21.34	stark
B	7.67	mittel
	8.41	stark
	9.05	mittel
	10.00	mittel

Clopidogrel Hydrobromid der Form A erhält man entweder durch  
 5 Vereinigung von Bromwasserstoff (HBr) und Clopidogrel Base  
 in einem geeigneten Lösungsmittel und anschliessender  
 Kristallisation oder durch Umkristallisation oder durch  
 Kristallumwandlung aus der Suspension irgendeiner Form von  
 Clopidogrel Hydrobromid aus einem geeigneten Lösungsmittel  
 10 oder Lösungsmittelgemisch. Geeignete Lösungsmittel sind  
 Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-  
 methylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol,  
 Isobutyronitril, Isopropanol, vorzugsweise bei Temperaturen  
 zwischen 18 und 22°C unter Einsatz eines Lösungsmittelge-  
 15 misches von Methyl-isobutylketon und Isopropanol vorzugs-  
 weise im Massenverhältnis von 4:1.

In diesem Sinn betrifft die Erfindung ein Verfahren zur  
 Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form A, welches  
 20 dadurch gekennzeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid  
 einer beliebigen Kristallform aus einem Lösungsmittel oder  
 Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethyl-  
 ester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-  
 isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/-  
 25 oder Isopropanol, vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder  
 Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im  
 Temperaturbereich von 18°C bis 22°C, kristallisiert.

Clopidogrel Hydrobromid der Form B erhält man durch Vereinigung von HBr und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel und anschliessender Kristallisation und vorteilhaft durch Kristallisation aus dieser Lösung durch

5 rasches Überschreiten der Sättigungskurven durch Techniken, wie schnelle Zugabe eines Gegenlösungsmittels (Antisolvens) oder durch Verdampfungskristallisation, oder durch sehr schnelle Abkühlung der Kristallisierlösung (Schockkühlung). Geeignete Lösungsmittel sind Aceton und Dichlormethan.

10 Geeignete Gegenlösungsmittel sind aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Heptan oder Hexan.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form B, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton und/oder Dichlormethan, durch rasches Überschreiten der Sättigungskurve, vorzugsweise durch schnelle Zugabe eines Gegenlösungsmittels (Antisolvens),

15 vorzugsweise eines aliphatischen Kohlenwasserstoffs, vorzugsweise Heptan und/oder Hexan, oder durch Verdampfungskristallisation, oder durch sehr schnelle Abkühlung der Kristallisierlösung (Schockkühlung), auskristallisiert.

20 Clopidogrel Hydrobromid der Form C erhält man entweder durch Vereinigung von HBr und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel oder durch Umkristallisation oder durch Kristallumwandlung aus der Suspension irgendeiner Form von Clopidogrel Hydrobromid aus einem geeigneten Lösungsmittel

25 oder Lösungsmittelgemisch. Geeignetes Lösungsmittel ist Acetonitril.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form C, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer be-

- 5 -

liebigen Kristallform durch Kristallisation aus Acetonitril gewinnt.

Clopidogrel Hydrobromid der Form D erhält man entweder durch  
5 Vereinigung von HBr und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel und anschliessender Kristallisation oder durch Umkristallisation oder durch Kristallumwandlung aus der Suspension irgendeiner Form von Clopidogrel Hydrobromid aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch,  
10 enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol, vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im Temperatur-  
15 bereich von 30°C bis 60°C, kristallisiert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form D, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol, vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im Temperatur-  
25 bereich von 30°C bis 60°C, kristallisiert.

Clopidogrel Hydrobromid der Form E erhält man entweder durch Vereinigung von HBr und Clopidogrel Base in einem geeigneten  
30 Lösungsmittel und anschliessender Kristallisation oder durch Kristallisation irgendeiner Form von Clopidogrel Hydrobromid aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch. Geeignete Lösungsmittel sind Gemische aus Dichlormethan und aliphatischen Kohlenwasserstoffen. Besonders bevorzugt werden lange Kristallisierzeiten von bis zu 24 Stun-  
35

den, ein Arbeitstemperaturbereich von 0°C bis 25°C und Kristallisation der Form E durch langsames Verdunsten des niedrigerseidenden Lösungsmittels aus dem Lösungsmittelgemisches.

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form E, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus Dichlormethan und/oder einem 10 aliphatischen Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt von vorzugsweise 60°C bis 125°C, vorzugsweise Hexan, Heptan oder Octan, kristallisiert, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis 25°C, oder durch Kristallisation durch langsames Verdunsten des niedriger siedenden Lösungsmittels 15 aus dem Lösungsmittelgemisches bei Temperaturen im Temperaturbereich von 0°C bis 25°C. Bevorzugt sind lange Kristallisierzeiten von bis zu 24 Stunden.

Clopidogrel Hydrobromid der Form F erhält man durch Vereinigung von HBr und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel und anschliessender Kristallisation oder durch Umkristallisation irgendeiner Form von Clopidogrel Hydrobromid aus einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon, 25 Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol. Bevorzugt ist Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, wobei man im Temperaturbereich von -5°C bis +15°C auskristallisiert. Bevorzugt sind lange Kristallisier- und Ausrührzeitenzeiten der Lösungen und Suspensionen, vorzugsweise länger als 24 Stunden.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 35 Clopidogrel Hydrobromid der Form F, welches dadurch gekenn-

- 7 -

zeichnet ist, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon,

5 Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol, vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im Temperaturbereich von -5°C bis +15°C, kristallisiert.

10 Clopidogrel bildet auch Salze mit ausgewählten organischen Sulfonsäuren. In diesem Sinne betrifft die vorliegende Erfindung auch die Salze Clopidogrel Besylat, Clopidogrel Tosylat, und Clopidogrel Napsylat als Form A und Form B, sowie auch Clopidogrel Oxalat.

15 Clopidogrel Besylat stellt man her, indem man equimolare Mengen von Benzolsulfonsäure und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel miteinander zur Reaktion bringt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole, Ether und/oder Nitrile. Als Lösungsmittel bevorzugt ist Methanol. Vorzugsweise wird die Verbindung durch Lösungsmittelabstraktion isoliert, d.h. beispielsweise durch Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation oder Sprühtrocknung.

25 Clopidogrel Tosylat stellt man her, indem man equimolare Mengen von para-Toluolsulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel miteinander zur Reaktion bringt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole, Ether und/oder Nitrile. Als Lösungsmittel bevorzugt wird Methanol bei einer Arbeitstemperatur von 20-25°C. Vorzugsweise wird die Verbindung durch Lösungsmittelabstraktion isoliert.

30 Clopidogrel Napsylat Form A stellt man her, indem man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel

Base in einem geeigneten Lösungsmittel aufnimmt und die Kristallisierlösung durch Animpfen mit Clopidogrel Napsylat Form A zur Kristallisation bringt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise primäre und sekundäre Alkohole, Ether, 5 Nitrile, Toluol und wasserhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise von diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% (<10 Gew.-%). Der geeignete Temperatur-Arbeitsbereich liegt zwischen 20°C und 60°C. Als Lösungsmittel bevorzugt 10 sind Isopropanol, Diisopropylether, und wässrige Lösungsmittel, vorzugsweise von diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, besonders bevorzugt ist Isopropanol. Alternativ bildet sich Clopidogrel Napsylat Form A auch durch Umsalzen aus Clopidogrel Salzen (z.B. Clopidogrel Hydrobromid) und 15 Naphthalin-2-sulfonsäure Salzen (z.B. Natrium-2-naphthylsulfonat). Geeignete Lösungsmittel sind: Isopropanol, Diisopropylether, und wasserhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise von diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% 20 Wasser. Der Temperatur-Arbeitsbereich ist auch hier bevorzugt 20°C bis 60°C.

Clopidogrel Napsylat Form A erhält man direkt und ohne Animpfen, wenn man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel, wie vorgehend beschrieben, umsetzt, wobei die verwendete Naphthalin-2-sulfonsäure eine Reinheit von mindestens 99.5 Gew.-% aufweist und insbesondere, wenn deren Gehalt an Naphthalin-1-sulfonsäure kleiner als 0.5 Gew.-% beträgt.

30 Clopidogrel Napsylat Form B stellt man her, indem man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel auflöst und mit Clopidogrel Napsylat Form B durch Animpfen zur Kristallisation bringt. Geeignete Lösungsmittel sind primäre und 35

- 9 -

sekundäre Alkohole, Nitrile, Toluol und/oder wasserhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise von diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser. Besonders bevorzugt 5 wird Isopropanol als Lösungsmittel, eine stark übersättigte Kristallisierlösung (>20%), ein Temperatur-Arbeitsbereich von 15°C bis 20°C, sowie lange Rührzeiten von bis zu 24 Stunden (Kristallisation und Ausröhren der Suspension). Alternativ bildet sich Clopidogrel Napsylat Form B auch durch 10 Umsalzen aus Clopidogrel Salzen (z.B. Clopidogrel Hydrobromid) und Naphthalin-2-sulfonsäure Salzen (z.B. Natrium-2-naphthylsulfonat) sowie durch Umkristallisation aus Clopidogrel Napsylat Form A durch Animpfen der Lösung mit Form B. Geeignete Lösungsmittel sind Isopropanol, Diisopropylether, 15 und wasserhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise von diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, mit einem Wasser- gehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% (<10 Gew.-%) Wasser, bei einem bevorzugten Temperatur-Arbeitsbereich von 15°C bis 20°C sowie lange Rührzeiten von bis zu 24 Stunden 20 (Kristallisation und Ausröhren der Suspension).

Clopidogrel Napsylat Form B erhält man direkt und ohne An-impfen, wenn man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfon-säure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel, wie vorgehend beschrieben, umsetzt, wobei die verwen-dete Naphthalin-2-sulfonsäure eine Reinheit von weniger als 25 99.0 Gew.-% aufweist und insbesondere, wenn deren Gehalt an Naphthalin-1-sulfonsäure höher ist als 1.0 Gew.-% beträgt.

30 Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verbindung Clopidogrel Oxalat. Clopidogrel Oxalat stellt man her, indem man equimolare Mengen von Oxalsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt. Geeignete Lösungs-mittel sind beispielsweise Alkohole, Ether, Nitrile, und/- 35 oder wasserhaltige Lösungsmittelgemische, vorzugsweise von

- 10 -

diesen Lösungsmitteln und deren Gemischen, mit einem Wasser-  
gehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser. Als  
Lösungsmittel bevorzugt sind Isopropanol, Diisopropylether  
und Lösungsmittelgemische mit einem Wassergehalt von vor-  
5 zugsweise weniger als 10 Gew.-% (<10 Gew.-%). Vorteilhaft  
wird die Verbindung durch Lösungsmittelabstraktion isoliert.  
In den vorgehenden Fällen ist die Bedingung, dass der  
Wassergehalt niedriger ist als 10 Gew.-% nur bevorzugt.  
Diese Grenze ist nicht-kritisch.

10

Die Figuren 1-11 zeigen die XRPD Diagramme von Clopidogrel  
HBr Form A (Figur 1), Form B (Figur 2), Form C (Figur 3),  
Form D (Figur 4), Form E (Figur 5), Form F (Figur 6),  
Clopidogrel Besylat (Figur 7), Clopidogrel Tosylat (Figur  
15 8), Clopidogrel Napsylat Form A (Figur 9), Clopidogrel  
Napsylat Form B (Figur 10) und Clopidogrel Oxalat (Figur  
11). Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

20 Beispiel 1 (Clopidogrel Hydrobromid der Form A)  
In 260 g Aceton werden 160 g Clopidogrel Base gelöst. Dieser  
Lösung wird unter Eiskühlung (Innentemperatur: 0°C - 5°C)  
solange Bromwasserstoff Gas zugeleitet bis der pH-Wert der  
Lösung (gemessen mit feuchtem Indikator-Papier) bei 2 (zwei)  
liegt. Die entstandene Suspension wird auf 20°C erwärmen ge-  
25 lassen und zwei Stunden ausgerührt. Der Feststoff wird  
mittels Vakuumfiltration isoliert und mit kaltem Aceton ge-  
waschen. Die Feuchtware wird im Vakuum bis zur Gewichtskon-  
stanz getrocknet. Man erhält 130 g Clopidogrel Hydrobromid  
der Form A mit folgenden Eigenschaften:  
30 HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%  
DSC: Endothermie-Maximum: 143°C

35 IR (KBr Pressling) [cm<sup>-1</sup> bei % Transmission]:  
3484 67%; 3075 76%; 3005 58%; 2952 50%; 2704 59%;  
2628 46%; 2476 21%; 1753 3%; 1593 73%; 1474 37%;  
1437 17%; 1404 37%; 1349 42%; 1319 18%; 1297 20%;  
1226 8%; 1180 22%; 1135 55%; 1056 37%; 983 59%;

- 11 -

965	45%;	919	65%;	885	75%;	845	46%;	789	61%;
762	24%;	740	30%;	706	51%;	626	86%;	597	72%;
534	78%;	454	70%.						

5 XRPD [Cu K $\alpha_1$ ]:

Winkel [2 $\Theta$ °]:	Rel. Intensität [%]
9.83	33
10.35	22
13.24	14
14.01	51
14.37	30
16.40	8
17.44	10
18.39	18
19.22	18
19.68	18
19.98	100
20.73	16
22.08	25
22.53	19
23.03	90
25.93	11
26.26	30
26.44	34
27.13	11
27.49	11
28.01	28
28.91	37
29.29	8
29.85	16
30.71	10
31.42	12
31.75	34
33.17	19
36.22	9
37.33	7
40.16	9
41.58	10
42.23	10
48.92	7

- 12 -

Beispiel 2 (Clopidogrel Hydrobromid der Form B)

In 60 g Aceton werden 10 g Clopidogrel Hydrobromid unter leichtem Erwärmen vollständig gelöst. Diese Lösung wird in einem gross dimensionierten Rundkolben unter Röhren evakuiert. Es verbleibt ein weisser Rückstand von 10 g von Clopidogrel Hydrobromid der amorphen Form B mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%

DSC: Endothermie-Maximum: schwaches Minimum bei ca. 130°C

10

IR (KBr Pressling) [cm<sup>-1</sup> bei % Transmission]:

3436	39%	2952	50%	2479	27%	1754	3%	1708	50%	
1636	69%	1480	38%	1437	13%	1320	26%	1296	26%	
1224	13%	1179	25%	1134	64%	1056	46	1038	44%	
15	1011	47%	963	63%	917	78%	883	76%	843	60%
	788	68%	762	26%	727	41%	627	79%	597	65%
	531	76%	455	67%						

XRPD [Cu K $\alpha$ 1]:

Winkel [2 $\theta$ °]:	Rel. Intensität [%]
9.50	34.95
10.39	34.57
12.87	24.42
13.74	23.08
14.14	38.5
16.13	31.84
16.86	20.24
18.52	18.04
19.53	100
20.88	44.26
21.63	20.92
22.34	18.09
22.93	47.93
23.23	52.29
23.60	17.76
24.83	32.92
25.12	47.4
25.41	40.78
27.25	24.32

- 13 -

27.54	26.55
28.50	25.57
29.01	30.56
30.07	16.68
30.67	19.36
31.23	19.37
31.53	14.47
32.26	29.23
33.57	15.51
34.16	10.02
36.09	10.93
36.83	12.91
40.70	11.28
44.15	11.06
48.63	8.98
9.50	34.95

Beispiel 3 (Clopidogrel Hydrobromid der Form C)

In 30 ml Acetonitril werden 13 g Clopidogrel Hydrobromid  
 5 mehrere Stunden bei Raumtemperatur verrührt. Anschliessend  
 wird der Feststoff mittels Vakuumfiltration isoliert. Die  
 Feuchtware wird bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum getrock-  
 net. Man erhält 11 g Clopidogrel Hydrobromid der Form C mit  
 folgenden Eigenschaften:  
 10 HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%  
 DSC: Endothermie-Maximum: 145 °C

IR (KBr Pressling) [cm<sup>-1</sup> bei % Transmission]:

3437	65%	3064	48%	3003	56%	2952	51%	2910	51%		
15		2533	24%	1758	3%	1593	77%	1480	44%	1439	21%
		1392	47%	1348	44%	1320	32%	1295	12%	1217	17%
		1178	18%	1071	51%	1031	44%	1015	43%	973	59%
		952	63%	911	72%	891	69%	838	65%	784	76%
		756	22%	712	33%	624	68%	591	71%	536	84%
20		456	74%								

- 14 -

XRPD [Cu K $\alpha_1$ ]:

Winkel [2 $\theta$ °]:	Rel. Intensität [%]
8.20	63
8.92	100
13.91	21
14.76	21
15.07	22
16.67	52
18.52	45
19.42	17
20.49	22
21.31	27
21.62	23
22.49	14
22.88	25
23.31	28
24.46	74
25.83	55
26.87	25
27.60	25
27.96	21
28.81	15
29.66	18
30.60	22
32.67	22
37.51	11

Beispiel 4 (Clopidogrel Hydrobromid der Form D)

In 2 ml Isopropanol wird 1 g Clopidogrel Hydrobromid über 5 Nacht bei 40 °C verrührt. Anschliessend wird der Feststoff mittels Vakuumfiltration isoliert. Die Feuchtware wird bis zur Gewichtskonstanz im Vakuum getrocknet. Man erhält 0.8 g Clopidogrel Hydrobromid der Form D mit folgenden Eigenschaften:

10 HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%  
 DSC: Endothermie-Maximum: 144 °C

IR (KBr Pressling) [cm $^{-1}$  bei % Transmission]:

3483 58%; 3110 78%; 3075 82%; 3021 79%; 2906 61%;

- 15 -

2486	30%	2362	34%	1753	3%	1484	58%	1436	29%	
1391	47%	1337	51%	1316	46%	1295	22%	1260	47%	
1228	19%	1188	35%	1136	72%	1061	57%	1035	51%	
1009	45%	967	66%	944	63%	903	72%	845	69%	
5	787	84%	748	39%	733	38%	708	52%	622	82%
	597	76%	542	91%	484	87%	454	80%		

XRPD [Cu K $\alpha$ 1]:

Winkel [2 $\theta$ °]:	Rel. Intensität [%]
9.76	43
10.40	10
11.38	11
12.85	13
13.73	52
14.30	27
15.02	22
17.23	24
19.50	100
19.91	33
20.65	68
22.03	29
23.01	95
23.97	35
25.07	52
26.86	31
27.45	30
28.76	44
29.63	30
31.10	32

10 Beispiel 5 (Clopidogrel Hydrobromid der Form E)

In 140 g Dichlormethan werden 13.5 g Clopidogrel Hydrobromid gelöst. Der Lösung werden bei Raumtemperatur 82 g Heptan

(Isomerengemisch) zugegeben und unter einem leichten Stickstoffstrom über nacht verrührt. Aus der entstandenen Suspension wird der Feststoff mittels Vakuumfiltration isoliert.

15 und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 13 g Clopidogrel Hydrobromid der Form E mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%

- 16 -

DSC: Endothermie-Maximum: 125°C

IR (KBr Pressling) [cm<sup>-1</sup> bei % Transmission]:

3485	57%	3007	64%	2956	44%	2908	41%	2489	19%
5 1748	3%	1593	75%	1481	40%	1438	18%	1397	46%
1345	42%	1321	31%	1297	13%	1263	43%	1229	12%
1180	26%	1059	52%	1034	43%	1015	33%	968	65%
951	64%	909	72%	892	71%	841	60%	786	72%
758	24%	720	17%	623	72%	593	73%	539	87%
10 480	81%	456	73%	421	86%				

XRPD [Cu K $\alpha$ 1]:

Winkel [2 $\theta$ °]:	Rel. Intensität [%]
7.72	41
9.27	47
9.88	65
11.91	51
14.28	41
15.45	42
16.91	34
20.65	32
21.10	59
21.38	71
22.17	50
23.15	68
24.11	86
25.36	52
25.87	100
26.96	43
28.74	64
29.74	39

Beispiel 6 (Clopidogrel Hydrobromid der Form F)

15 Ein Gemisch aus 3500g Isopropanol und 620g Clopidogrel Hydrobromid der Form A werden solange erhitzt, bis eine klare, leicht gelbe Lösung vorliegt (Innentemperatur (IT): 60-65°C). Nach schnellem Abkühlen auf eine Innentemperatur von 10°C kristallisiert spontan oder nach Animpfen eine  
20 weisse, pulverige Masse aus, die durch Vakuumfiltration

- 17 -

isoliert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wird. Man erhält 361 g Clopidogrel Hydrobromid der Form F mit folgenden Eigenschaften: HPLC Gehalt an Clopidogrel HBr: 100%; DSC: Endothermie-Maximum: 107.6°C

5

IR (KBr Pressling) [cm<sup>-1</sup> bei % Transmission]:

3325	16%	3113	46%	3067	61%	3013	53%	3001	51%
2961	50%	2889	57%	2858	57%	2725	55%	2479	37%
2349	57%	2299	60%	2142	66%	1956	81%	1744	3%
1613	58%	1588	63%	1573	77%	1493	49%	1470	26%
1453	26%	1434	19%	1423	15%	1390	52%	1364	60%
1351	41%	1334	30%	1322	28%	1285	29%	1276	33%
1257	29%	1239	23%	1222	29%	1211	19%	1188	30%
1171	23%	1093	66%	1056	30%	1043	39%	1028	41%
1011	28%	984	62%	965	57%	955	60%	930	73%
918	78%	906	57%	877	75%	865	69%	842	48%
826	77%	786	53%	762	8%	729	19%	715	44%
672	82%	637	70%	598	47%	590	43%	530	42%
505	58%	485	59%	457	47%	434	76%	425	69%

XRPD [Cu K $\alpha$ 1]:

Winkel [2 $\theta$ °]:	Rel. Intensität [%]
8.95	19
9.74	27
12.48	82
13.83	34
15.89	66
16.67	28
17.99	25
18.84	20
19.53	54
20.02	80
20.16	100
20.52	56
20.86	21
21.52	33
21.97	94
22.32	22
23.35	42
24.20	45

- 18 -

24.65	18
25.46	32
26.16	36
26.36	45
27.91	73
28.44	54
31.28	25
32.14	28
33.33	31
34.91	25
36.43	12
37.85	16
41.01	13

Beispiel 7 (Clopidogrel Besylat)

In 30 ml Methanol werden 3.0 g Benzolsulfonsäure und 5.5 g Clopidogrel Base gelöst. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es verbleiben 8.5 g Clopidogrel Besylat mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel Besylat: 100%

DSC: Endothermie-Maximum: keines

10 IR (KBr Pressling) [cm<sup>-1</sup> bei % Transmission]:

3437	28%;	3066	56%;	2957	42%;	2579	44%;	1752	3%;
1636	65%;	1593	76%;	1479	31%;	1444	14%;	1322	36%;
1226	3%;	1159	3%;	1122	4%;	1069	32%;	1034	11%;
1016	6%;	996	14%;	913	69%;	887	70%;	840	67%;
759	16%;	727	10%;	694	20%;	611	4%;	565	26%;
480	76%;	457	74%.						

XRPD [Cu K $\alpha$ ]: es gibt keine deutlichen Peaks

Beispiel 8 (Clopidogrel Tosylat)

15 In 30 ml Methanol werden 3.2 g para-Toluolsulfonsäure und 5.5 g Clopidogrel Base gelöst gelöst. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Es verbleiben 8.7 g Clopidogrel Tosylat mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel Besylat: 100%

- 19 -

DSC: Endothermie-Maximum: keines

IR (KBr Pressling) [cm<sup>-1</sup> bei % Transmission]:

XRPD [Cu K $\alpha$ 1]: es gibt keine deutlichen Peaks

5

Beispiel 9 (Clopidogrel Napsylat, Form A)

In 430 ml demineralisiertem Wasser werden 52.5 g Natrium-2-naphthylsulfonat in der Wärme (ca. 75°C) gelöst. Zu dieser warmen Lösung wird eine Lösung aus 50 g Clopidogrel

10 Hydrogensulfat in 200 ml Wasser gegeben. Die resultierende Mischung wird auf Raumtemperatur gekühlt und die obere ölige Phase abgetrennt. Das abgetrennte Oel wird in 230 g Isopropanol gelöst. Diese Lösung wird mit Magnesium-sulfat getrocknet und mit 250 g Diisopropylether verdünnt. Die Lösung 15 wird in der Wärme (ca. 60°C) mit Clopidogrel Napsylat geimpft und über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur gebracht. Der Feststoff wird mittels Vakuumfiltration isoliert, mit Diisopropylether gewaschen und anschliessend im Vakuum getrocknet. Man erhält 37 g Clopidogrel Napsylat 20 Form A mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel Napsylat: 100%

DSC: Endothermie-Maximum: 149°C

IR (KBr Pressling) [cm<sup>-1</sup> bei % Transmission]:

3438	57%	2969	47%	2672	63%	2593	59%	2362	72%
1751	10%	1595	79%	1475	54%	1438	53%	1329	54%
1301	59%	1222	11%	1171	3%	1135	29%	1090	21%
1032	10%	993	60%	956	78%	906	82%	886	83%
866	74%	830	64%	783	83%	753	27%	724	76%
698	48%	676	21%	650	71%	623	73%	597	76%
567	47%	480	69%	461	76%	421	78%		

25

- 20 -

XRPD [Cu K $\alpha$ ]:

Winkel [2 $\theta$ °]:	Rel. Intensität [%]
6.79	32
8.27	33
8.59	59
12.44	21
12.62	22
13.07	31
13.55	62
16.87	59
17.24	63
18.25	14
19.00	71
19.69	52
20.02	19
20.24	47
21.34	100
21.82	17
22.40	42
22.72	19
23.02	50
23.27	25
23.65	47
24.75	49
25.09	33
25.34	56
25.85	18
27.11	25
27.61	19
28.12	22
32.14	15
32.55	20
32.97	14
35.10	11

Beispiel 10 (Clopidogrel Napsylat, Form A)

In 60 ml Wasser werden 2.5 g Natrium-2-naphthylsulfonat

5 gelöst. Schwebestoffe werden durch Klarfiltration abgetrennt. Dann werden 30 ml Methanol und 2.9 g Clopidogrel Hydrobromid zugegeben. Die entstandenen Lösung wird unter

- 21 -

kräftigem Rühren langsam ca. 50% des Lösungsmittels unter leichtem Vakuum bei Raumtemperatur entzogen. Der gebildete weisse Feststoff wird mittels Vakuumfiltration isoliert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz 5 getrocknet. Man erhält 3 g Clopidogrel Napsylat Form A.

Beispiel 11 (Clopidogrel Napsylat, Form B)

Eine vorgängig zubereitete heisse Lösung (ca. 65°C) von 462g Isopropanol und 82g Clopidogrel Napsylat Form A wird auf 10 20-25°C abgekühlt und mit Clopidogrel Napsylat Form B angeimpft. Die Mischung wird 24 Stunden bei 15-20°C gut gerührt und die Suspension mittels Vakuumfiltration isoliert. Der Filterkuchen wird mit Isopropanol bei 15-20°C gewaschen und im Luftstrom bei IT 20-25°C bis zur Gewichtskonstanz 15 getrocknet. Man erhält 70g Clopidogrel Napsylat Form B.

DSC: Endothermie-Maximum: 114.4°C

XRPD [Cu K $\alpha$ 1]:

Winkel [20°]	Rel. Intensität [%]
7.67	21
8.41	100
9.05	27
10.00	34
11.58	30
15.03	25
16.39	35
16.86	18
17.41	20
17.75	26
18.35	36
18.75	48
19.21	85
19.91	47
20.81	23
21.70	37
22.78	21
23.33	27
23.95	36
25.01	30
25.35	27
25.95	27
26.13	45
26.69	27
28.29	23
30.36	17
33.65	15
34.62	16

- 22 -

Beispiel 12 (Clopidogrel Oxalat)

In 100 ml Dichlormethan werden 10 g Clopidogrel Base und 3.1 g Oxalsäure gelöst. Das Lösungsmittel wird im Vakuum 5 entfernt. Es verbleiben 13 g Clopidogrel Oxalat mit folgenden Eigenschaften:

HPLC Gehalt an Clopidogrel Oxalat: 100%

DSC: Endothermie-Maximum: keines

10 Raman [cm<sup>-1</sup>, Intensität]:

1737.5	schwach	1621.8	mittel	1594.1	schwach	1576.0	schwach	1531.2	mittel
1514.5	mittel	1498.7	mittel	1451.5	mittel	1396.7	schwach	1352.0	mittel
1329.7	schwach	1316.3	schwach	1281.7	schwach	1252.5	schwach	1236.6	schwach
1192.9	schwach	1167.5	schwach	1135.3	schwach	1089.5	schwach	1044.4	mittel
1004.6	schwach	917.9	schwach	867.7	schwach	847.6	mittel	825.2	schwach
785.9	schwach	764.0	schwach	718.4	mittel	687.9	schwach	682.5	schwach
670.3	schwach	635.1	mittel	609.5	schwach	584.9	schwach	557.8	schwach
542.7	schwach	534.5	schwach	506.0	schwach	486.8	schwach	454.9	schwach
432.1	schwach	410.3	schwach						

XRPD [Cu K $\alpha$ ]: es gibt keine deutlichen Peaks

Beispiel 13 (Clopidogrel Napsylat Form A)

15 In 600 ml Isopropanol werden 170 g Clopidogrel Base und 115 g Naphthalin-2-sulfonsäure Monohydrat bei 60°C gelöst und langsam gekühlt. Bei 50°C wird die klare Lösung mit Clopidogrel Napsylat Form A geimpft und mit 10°C/h auf Raumtemperatur gekühlt. Die Kristalle werden mittels 20 Vakuumfiltration isoliert und im Vakuum getrocknet. Es werden 223 g Clopidogrel Napsylat Form A erhalten.

## Patentansprüche

1. Polymorphe Formen von (+)-(S)-Clopidogrel-Hydrogenbromid, welche hierin als polymorphe "Form A", polymorphe "Form B", polymorphe "Form C", polymorphe "Form D", als polymorphe "Form E", und als polymorphe "Form F" bezeichnet sind, und sich voneinander in ihren Pulver-Röntgendiagrammen (XRPD) gemäss den in Tabelle 1 aufgeführten charakteristischen Peaks, angegeben in Grad 2 $\Theta$  mit einer Genauigkeit von  $\pm 0.2$  Grad 2 $\Theta$ , unterscheiden:

Tabelle 1

Clopidogrel Hydrobromid Form		Winkel [20°]:	relative Intensität
A	9.83		mittel
	10.35		mittel
	19.98		stark
	23.03		stark
B	9.49		mittel
	10.39		mittel
	12.87		mittel
	19.53		stark
C	8.20		stark
	8.92		stark
D	9.76		mittel
	10.40		schwach-mittel
	19.50		stark
	23.01		stark
E	7.72		mittel
	9.27		mittel
	9.88		mittel
	11.91		mittel
F	12.48		stark
	15.89		mittel
	20.16		stark
	21.97		stark

2. Polymorphe Formen von (+)-(S)-Clopidogrel-Napsylat, welche hierhin als polymorphe "Form A" und polymorphe "Form B" bezeichnet sind und sich voneinander in ihren Pulver-Röntgendiagrammen (XRPD) gemäss den in Tabelle 2 aufgeführten charakteristischen Peaks, angegeben in Grad 2θ mit einer Genauigkeit von  $\pm 0.2$  Grad 2θ, unterscheiden:

10 Tabelle 2

Clopidogrel Napsylat Form	Winkel [2θ°]:	relative Intensität
A	8.59	mittel-stark
	13.55	mittel-stark
	19.00	mittel-stark
	21.34	stark
B	7.67	mittel
	8.41	stark
	9.05	mittel
	10.00	mittel

3. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form A nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 15 Clopidogrel Hydrobromid (HBr) einer beliebigen Kristallform aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol, vorzugsweise 20 Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im Temperaturbereich von 18°C bis 22°C, kristallisiert.

4. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid 25 der Form B nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton und/oder Dichlormethan, durch rasches Überschreiten der Sättigungs-kurve, vorzugsweise durch schnelle Zugabe eines Gegen-

- 25 -

lösungsmittels (Antisolvens), vorzugsweise eines aliphatischen Kohlenwasserstoffs, vorzugsweise Heptan und/oder Hexan, oder durch Verdampfungskristallisation, oder durch sehr schnelle Abkühlung der Kristallisierlösung (Schock-  
5 kühlung), kristallisiert.

5. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form C nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform durch  
10 Kristallisation aus Acetonitril gewinnt.

6. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form D nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus  
15 einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butylmethylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol, vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im  
20 Massenverhältnis von 4:1, im Temperaturbereich von 30°C bis 60°C, kristallisiert.

7. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form E nach Anspruch 1, welches dadurch gekennzeichnet,  
25 dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus Dichlormethan und/oder einem aliphatischen Kohlenwasserstoff mit einem Siedepunkt von vorzugsweise 60°C bis 125°C, vorzugsweise Hexan, Heptan oder Octan, kristallisiert, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis  
30 25°C, oder durch Kristallisation durch langsames Verdunsten des niedriger siedenden Lösungsmittels aus dem Lösungsmittelgemisches bei Temperaturen im Temperaturbereich von 0°C bis 25°C, vorzugsweise bei langen Kristallisierzeiten von bis zu 24 Stunden.

8. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Hydrobromid der Form F nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Clopidogrel Hydrobromid einer beliebigen Kristallform aus einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, enthaltend

5 Aceton, Essigsäureethylester, Diisopropylether, tert.-Butyl-methylether, Methyl-isobutylketon, Dichlormethan, Toluol, Isobutyronitril und/oder Isopropanol, vorzugsweise Methyl-isobutylketon und/oder Isopropanol, vorzugsweise im Massenverhältnis von 4:1, im Temperaturbereich von -5°C bis +15°C,

10 kristallisiert.

9. Die Salze Clopidogrel Besylat, Clopidogrel Tosylat und Clopidogrel Oxalat.

15 10. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Besylat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man equimolare Mengen von Benzolsulfonsäure und Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel miteinander zur Reaktion bringt, vorzugsweise in einem Alkohol, Ether und/oder Nitril, vorzugsweise in Methanol, wobei man die Verbindung vorzugsweise durch Lösungsmittelabstraktion isoliert, vorzugsweise durch Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation oder durch Sprühtrocknung.

25 11. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Tosylat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man equimolare Mengen von para-Toluolsulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel miteinander zur Reaktion bringt, vorzugsweise in einem Alkohol, Ether und/oder Nitril, vorzugsweise in Methanol, vorzugsweise bei einer Arbeitstemperatur von 20-25°C, wobei man die Verbindung vorzugsweise durch Lösungsmittelabstraktion isoliert.

35 12. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Oxalat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man equimolare

Mengen von Oxalsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt, vorzugsweise in einem Alkohol, Ether, Nitril und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen, vorzugsweise in Isopropanol und/oder Diisopropyl-  
5 ether und wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit weniger als 10 Gew.-% (<10 Gew.-%) Wasseranteil und vorzugsweise die Verbindung durch Lösungsmittelabstraktion isoliert.

13. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form  
10 A nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel aufnimmt und die Kristallisierlösung durch Animpfen mit Clopidogrel Napsylat Form A zur Kristallisation bringt, vorzugsweise in primären und/oder sekundären Alkoholen, Ethern, Nitrilen, Toluol und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, vorzugsweise bei einem Temperatur-Arbeitsbereich von 20°C und 60°C, vorzugsweise in Isopropanol, Isopropanol-Wasser-  
15 Gemischen, Diisopropylether, insbesondere in Isopropanol-Wasser-Gemischen.

14. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form A nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man dieses durch Umsalzen aus andern Clopidogrel Salzen in Gegenwart von Naphthalin-2-sulfonsäure Salzen, vorzugsweise von Natrium-2-naphthylsulfonat, gewinnt, vorzugsweise aus Clopidogrel Hydrobromid, vorzugsweise in Isopropanol, Diisopropyl-ether, und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen, mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, vorzugsweise in einem Temperatur-Arbeitsbereich von 20°C bis 60°C.

15. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form  
35 A nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man direkt

und ohne Animpfen, equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Isopropanol, Diisopropylether, und/- oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit einem Wasser-  
5 gehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, umsetzt, wobei die verwendete Naphthalin-2-sulfonsäure eine Reinheit von mindestens 99.5 Gew.-% aufweist und vorzugsweise deren Gehalt an Naphthalin-1-sulfonsäure kleiner ist als 0.5 Gew.-%.

10

16. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form B nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel auflöst und mit  
15 Clopidogrel Napsylat Form B durch Animpfen zur Kristallisation bringt, vorzugsweise in einem primären und/oder sekundären Alkohol, Nitril, Toluol, und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, vorzugsweise in  
20 Isopropanol als Lösungsmittel, vorzugsweise in einer stark übersättigten Kristallisierlösung (>20%), bei einem Temperatur-Arbeitsbereich von 15°C bis 20°C.

17. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form B nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man dieses durch Umsalzen aus andern Clopidogrel Salzen in Gegenwart von Naphthalin-2-sulfonsäure Salzen, vorzugsweise von Natrium-2-naphthylsulfonat, oder durch Umkristallisation aus Clopidogrel Napsylat Form A durch Animpfen der Lösung mit  
30 Form B, gewinnt, vorzugsweise in Isopropanol, Diisopropylether, und/oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit einem Wassergehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, vorzugsweise bei einem Temperatur-Arbeitsbereich von 15°C bis 20°C.

35

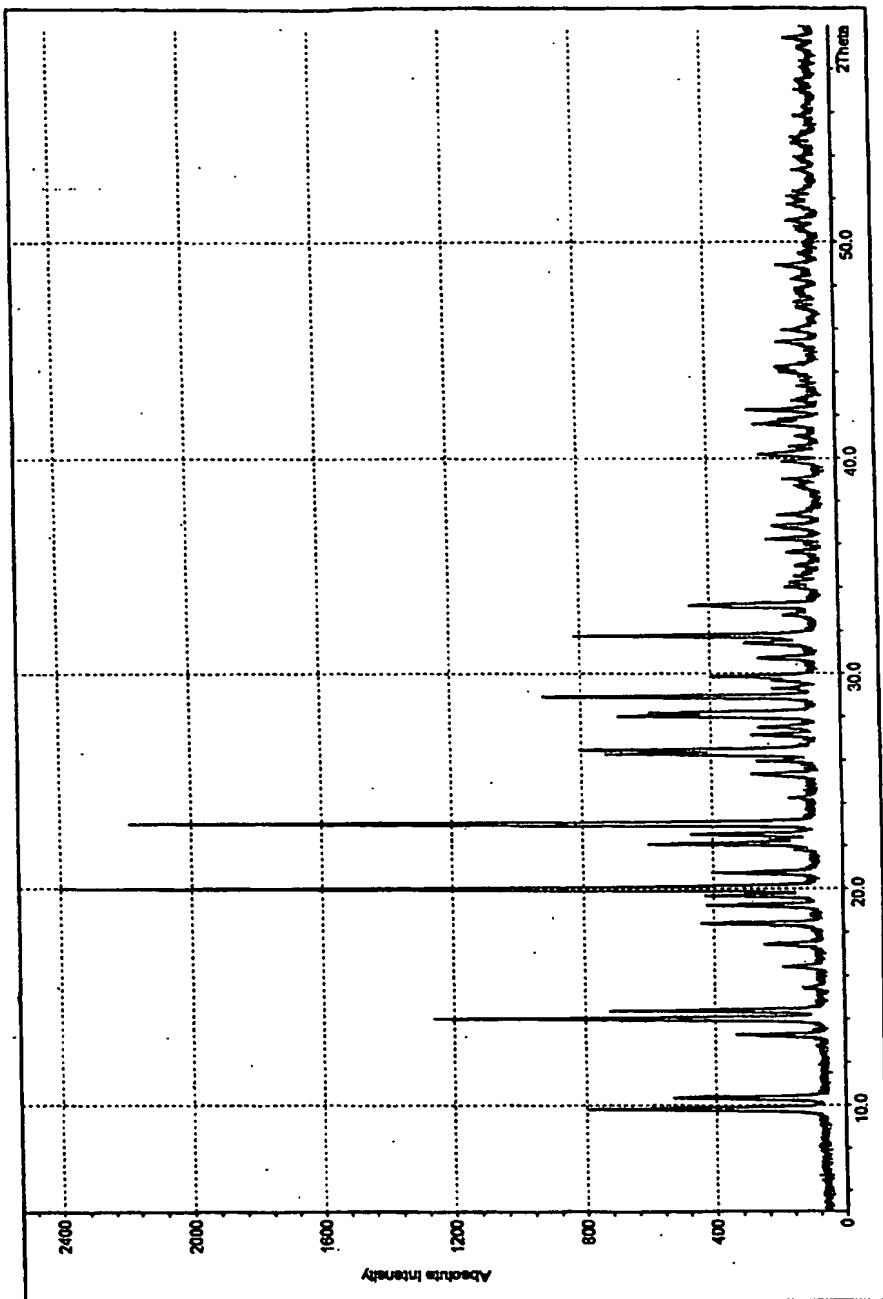
- 29 -

18. Verfahren zur Herstellung von Clopidogrel Napsylat Form B nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man direkt und ohne Animpfen, equimolare Mengen von Naphthalin-2-sulfonsäure mit Clopidogrel Base in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in Isopropanol, Diisopropylether, und/- oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen mit einem Wasser-gehalt von vorzugsweise weniger als 10 Gew.-% Wasser, um-setzt, wobei die verwendete Naphthalin-2-sulfonsäure eine Reinheit von weniger als 99.0 Gew.-% aufweist und vorzugs-weise deren Gehalt an Naphthalin-1-sulfonsäure höher ist als 1.0 Gew.-%.

19. Pharmazeutisch aktive Zusammensetzungen, welche min-destens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 9 in einer pharmazeutisch wirksamen Konzentrationen enthalten.

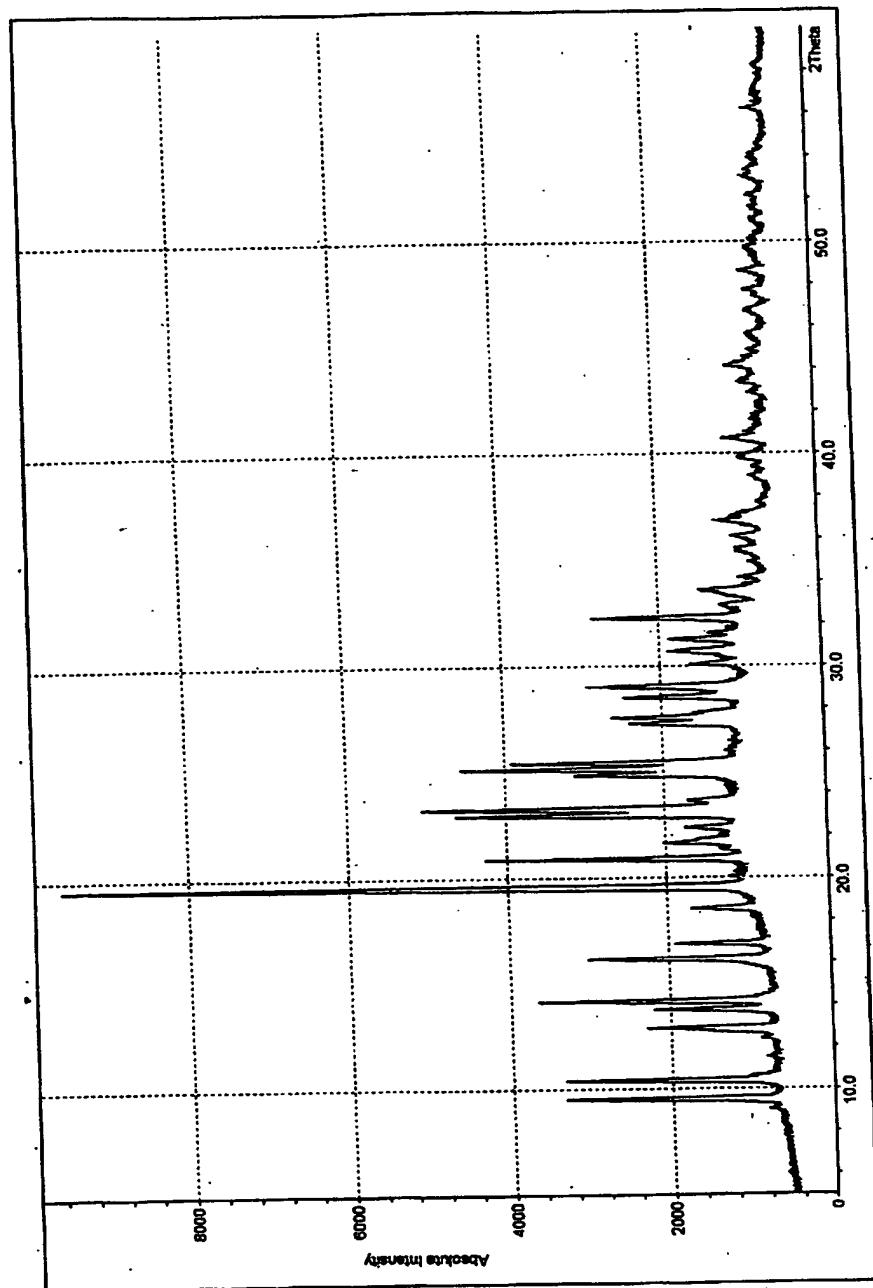
20. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2 und 9 zur Herstellung von pharmazeutisch aktiven Zusam-mensetzungen, welche mindestens eine dieser Verbindungen in einer pharmazeutisch wirksamen Konzentration enthalten.

- 1/11 -

**Anhang: XRPD Diagramme:****Figur 1: Clopidogrel Hydrobromid der Form A**

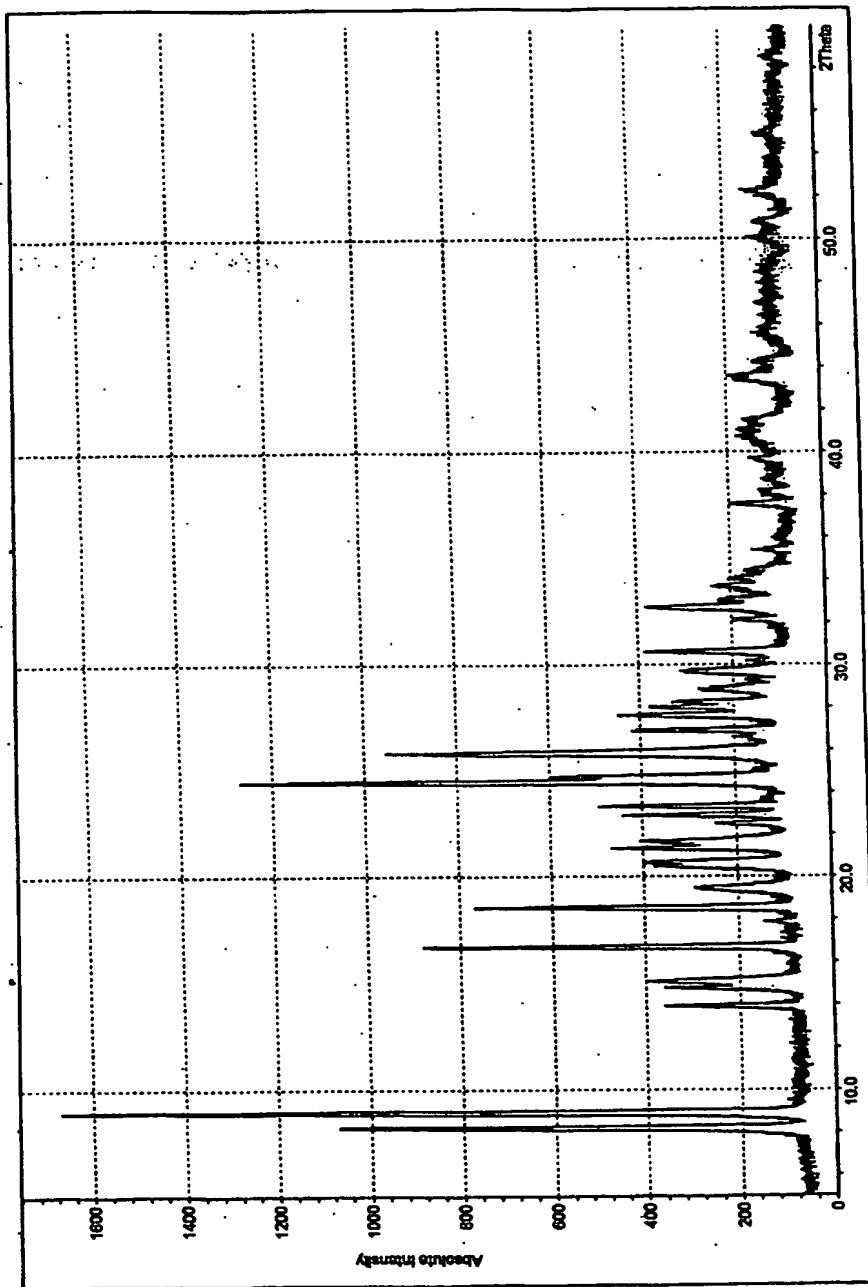
- 2/11 -

Figur 2: Clopidogrel Hydrobromid der Form B



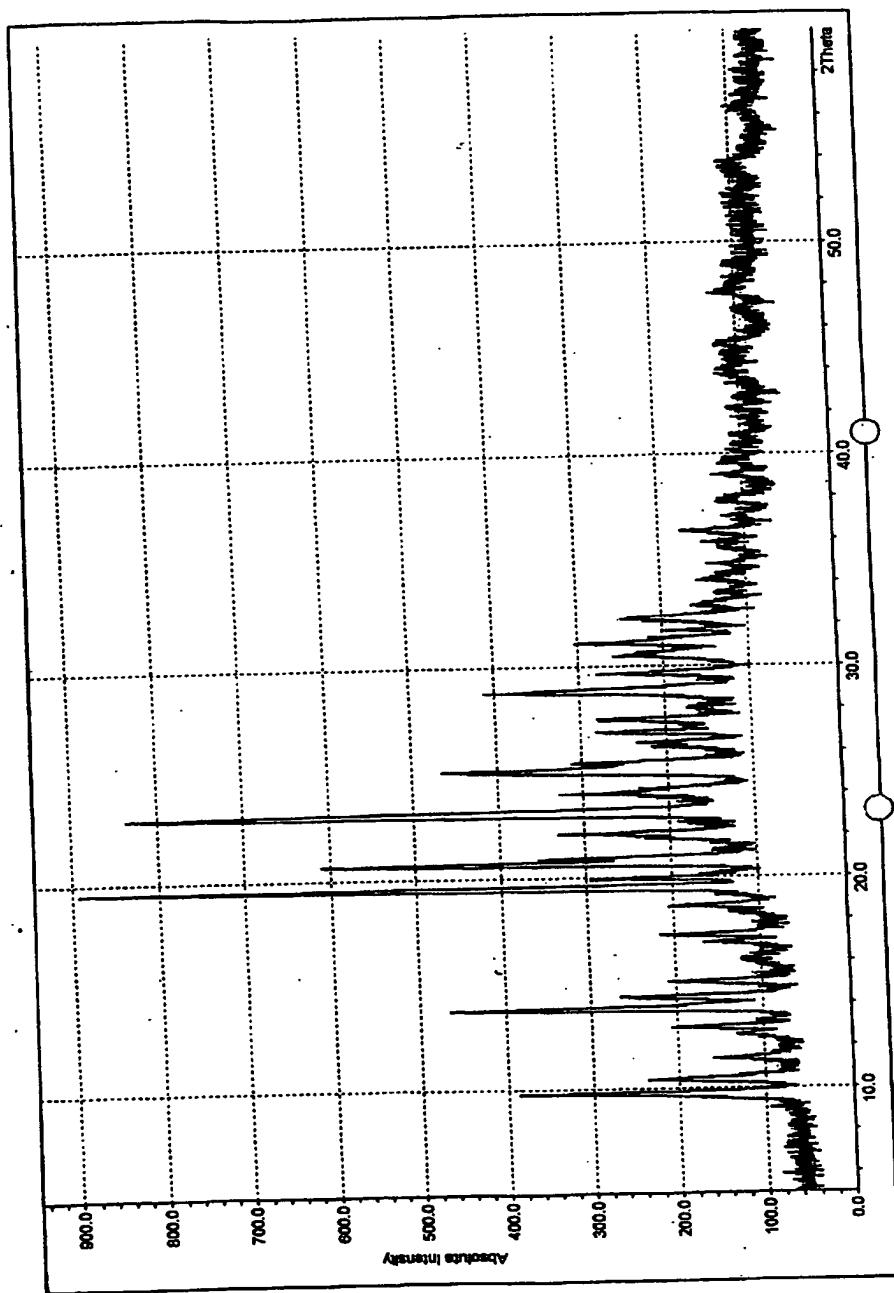
- 3/11 -

Figur 3: Clopidogrel Hydrobromid der Form C



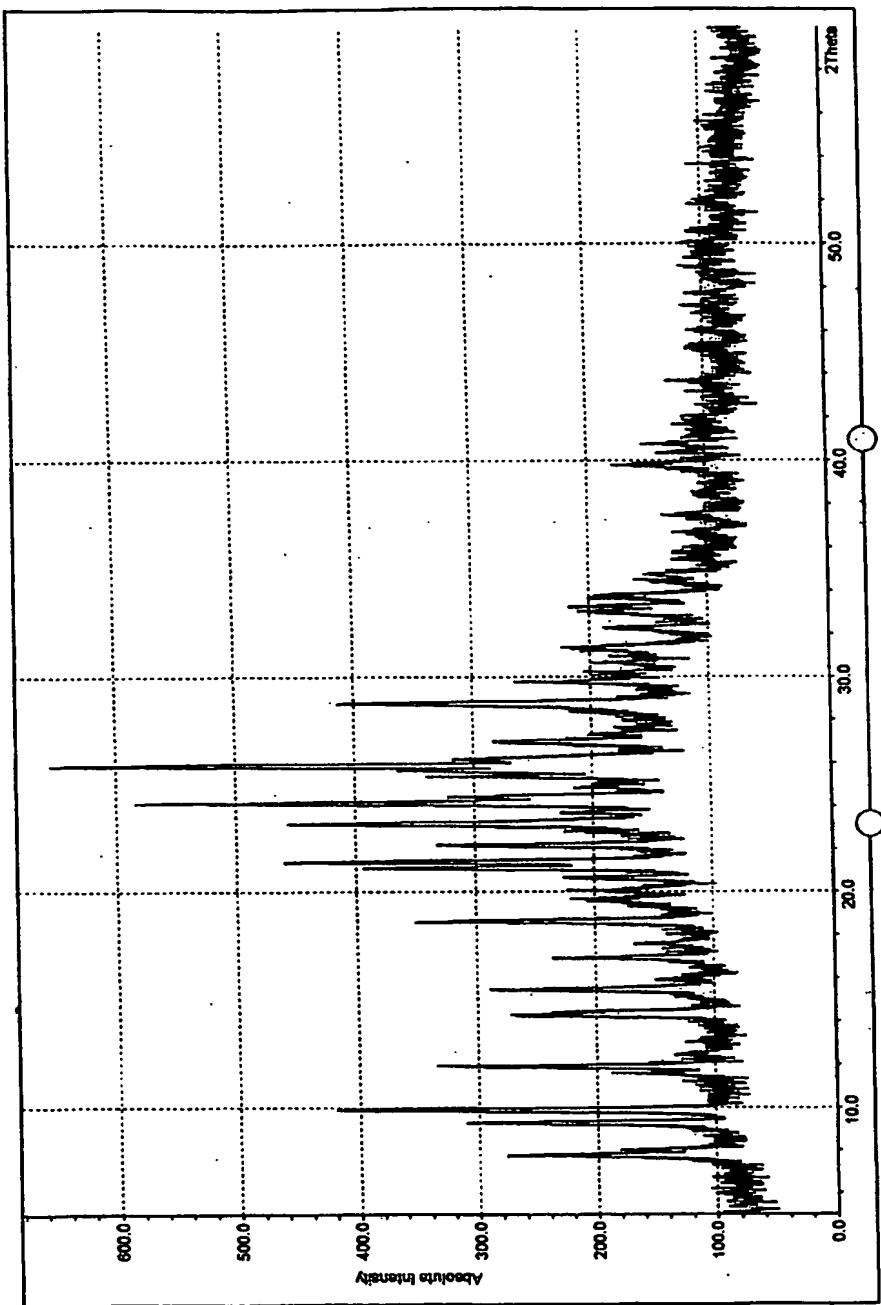
- 4/11 -

Figur 4: Clopidogrel Hydrobromid der Form D



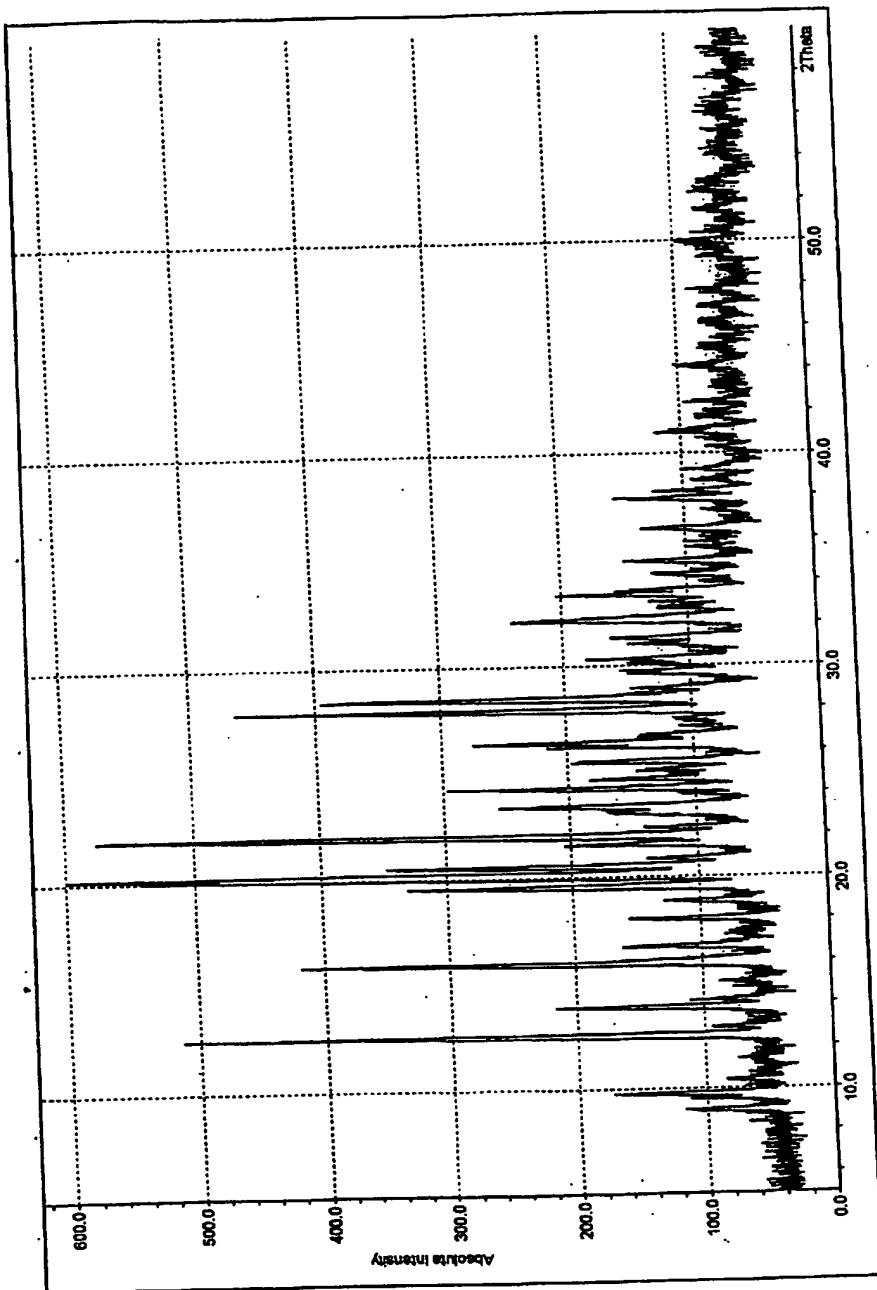
- 5/11 -

Figur 5: Clopidogrel Hydrobromid der Form E



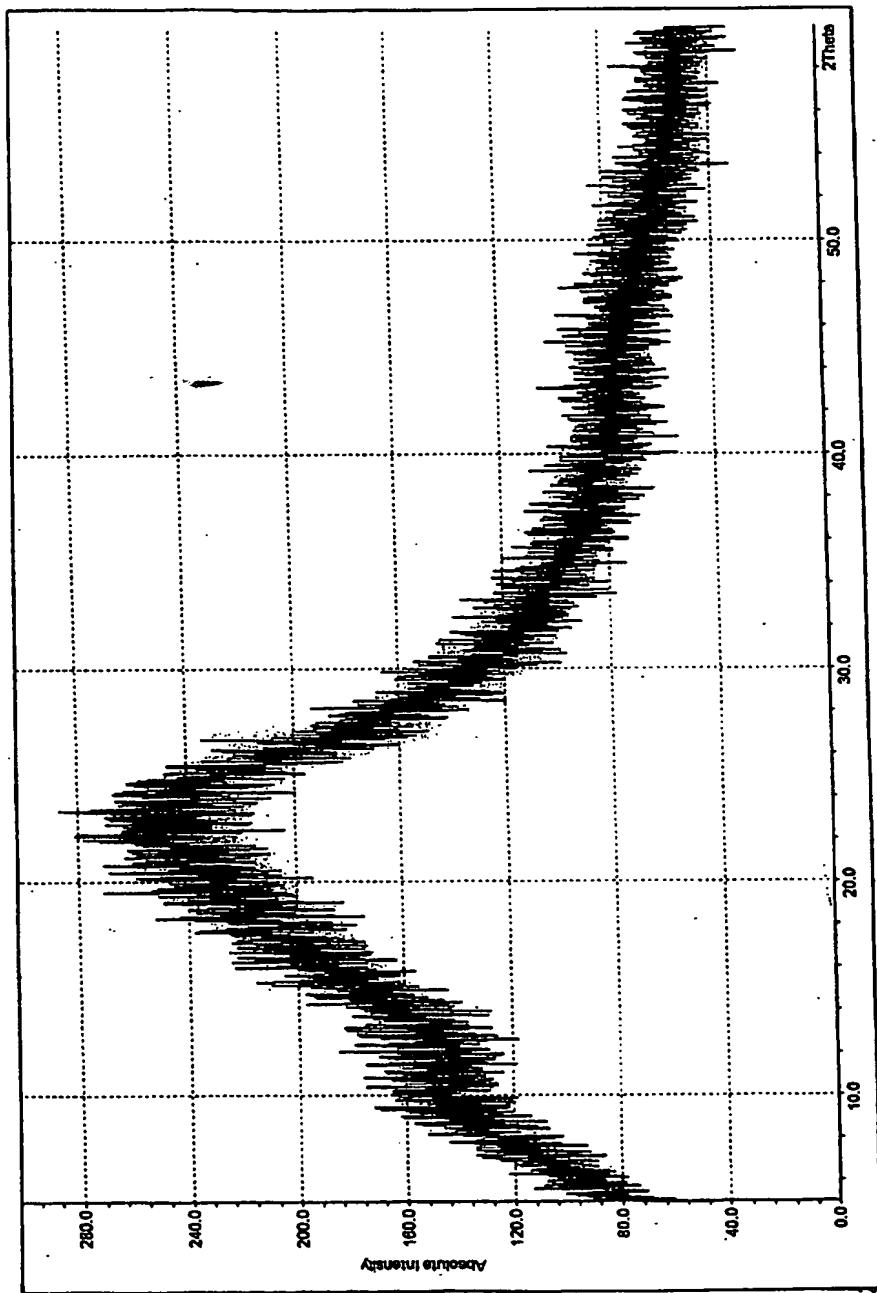
- 6/11 -

Figur 6: Clopidogrel Hydrobromid der Form F



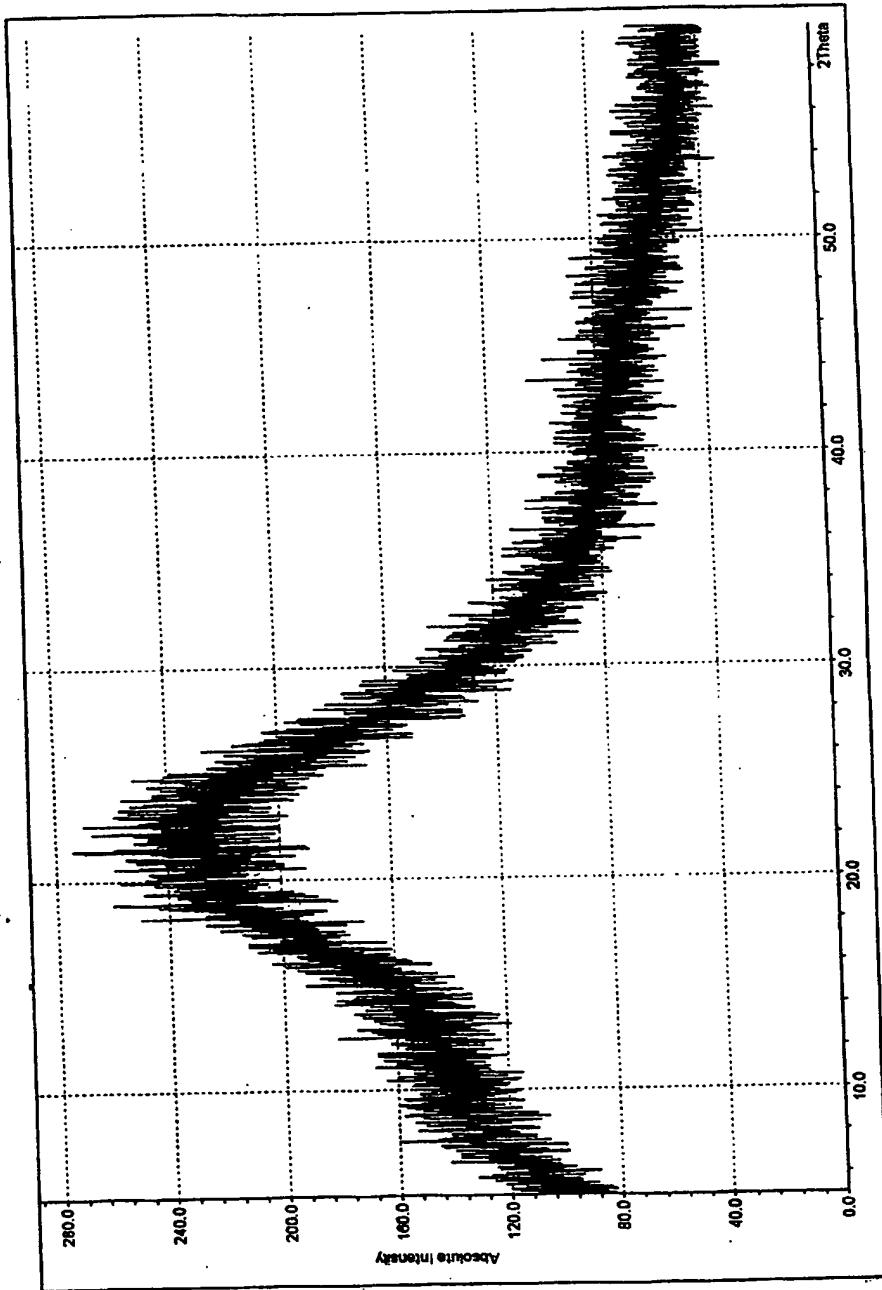
- 7/11 -

Figur 7: Clopidogrel Besylat



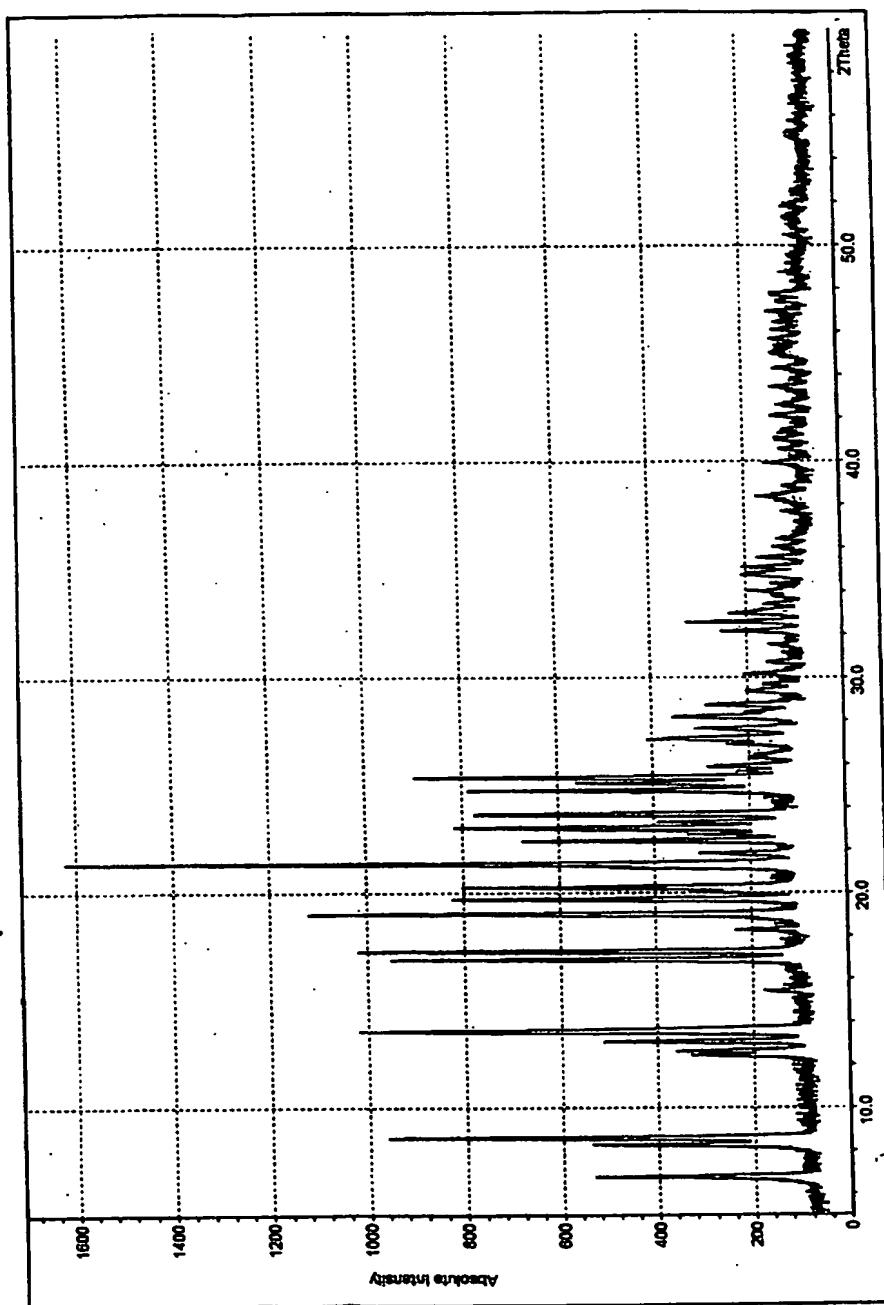
- 8/11 -

Figur 8: Clopidogrel Tosylat



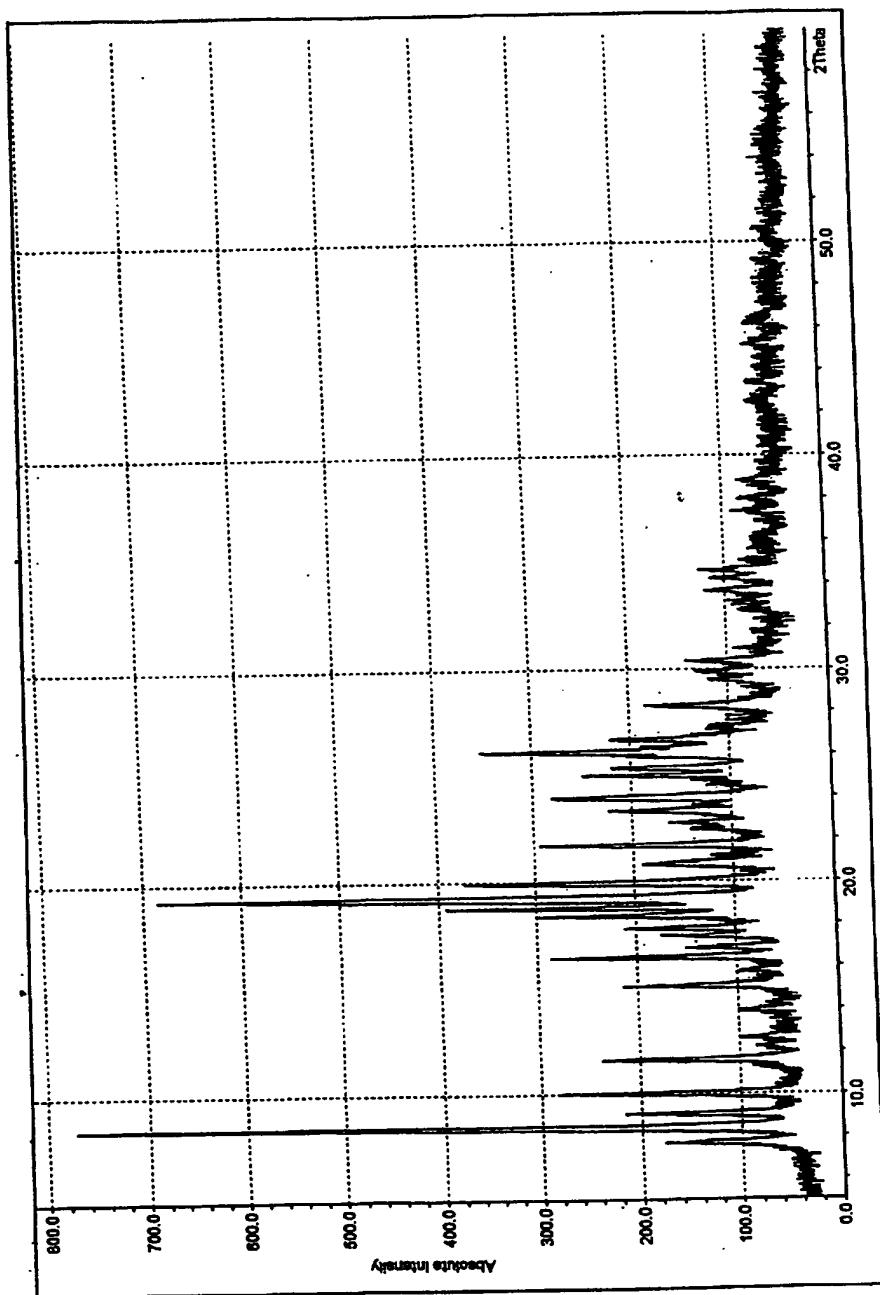
- 9/11 -

Figur 9: Clopidogrel Napsylat der Form A



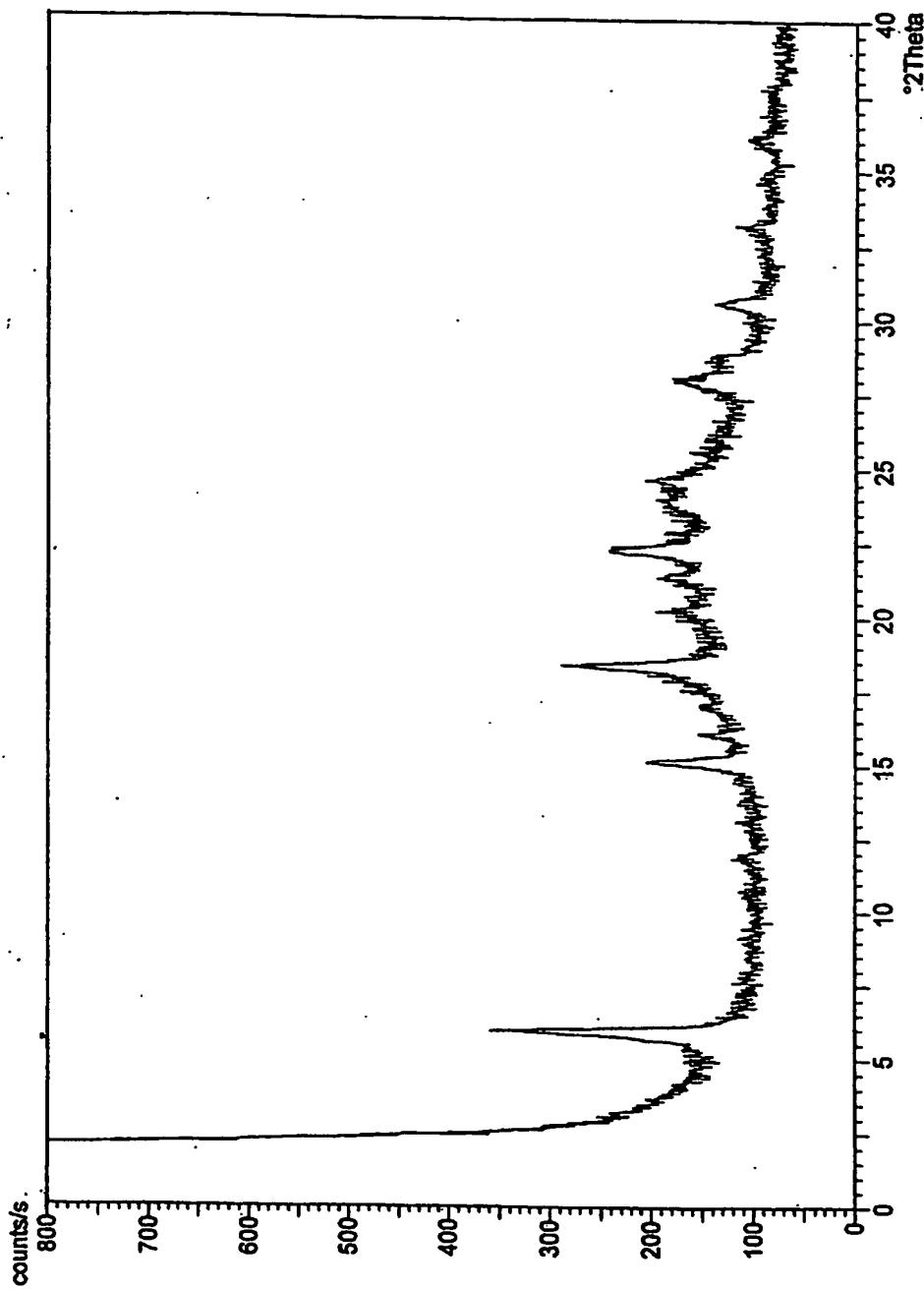
- 10/11 -

Figur 10: Clopidogrel Napsylat der Form B



- 11/11 -

Figur 11: Clopidogrel Oxalat



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH2005/000086

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D495/04 A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 847 265 A (BADORC ET AL) 11 July 1989 (1989-07-11) column 1, line 55 - line 62; claims 1,4,6; example 1 example 1f	1,3-8, 19,20
X		1
A	SAVI P ET AL: "CLOPIDOGREL: A REVIEW OF ITS MECHANISM OF ACTION" PLATELETS (EDINBURGH), CHURCHILL LIVINGSTONE MEDICAL JOURNALS, GB, vol. 9, no. 3/4, 1998, pages 251-255, XP000908896 ISSN: 0953-7104 the whole document	1,3-8, 19,20

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2005

Date of mailing of the international search report

07.09.2005

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stroeter, T

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CH2005/000086

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99/65915 A (SANOFI-SYNTHELABO; BOUSQUET, ANDRE; CASTRO, BERTRAND; SAINT-GERMAIN, J) 23 December 1999 (1999-12-23) abstract -----	1, 3-8, 19, 20
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1998, pages 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 page 165 -----	1, 3-8, 19, 20
P, X	WO 2004/072084 A (HELM AG; DOSER, KARLHEINZ; GLAENZER, KLAUS) 26 August 2004 (2004-08-26) claims 1-20 -----	9, 10, 19, 20
P, X	WO 2004/072085 A (HELM AG; DOSER, KARLHEINZ; GLAENZER, KLAUS) 26 August 2004 (2004-08-26) claims 1-28 -----	2, 9-11, 13-20
P, X	WO 2004/106344 A (CADILA HEALTHCARE LIMITED; LOHRAY, BRAJ, BHUSHAN; LOHRAY, VIDYA, BHUSH) 9 December 2004 (2004-12-09) claim 47 -----	9, 10, 12, 19, 20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CH2005/000086

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

**1-8, 10, 11, 13-18 (in full) & 9, 19, 20 (in part)**

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**Continuation of Box III**

The International Searching Authority has found that the international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1 and 3-8 (in full) and claims 19 and 20 (in part)

Polymorphous forms of clopidogrel hydrobromide.

2. Claims 2, 10, 11 and 13-18 (in full) and claims 9, 19 and 20 (in part)

Salts of clopidogrel with aromatic sulphonic acids (besylates, napsylates and tosylates).

3. Claim 12 (in full) and claims 9, 19 and 20 (in part)

Oxalates of clopidogrel.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH2005/000086

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4847265	A 11-07-1989	FR 2612929 A1		30-09-1988
		FR 2623810 A2		02-06-1989
		AR 243891 A1		30-09-1993
		AT 121745 T		15-05-1995
		AU 597784 B2		07-06-1990
		AU 1129288 A		18-08-1988
		CA 1336777 C		22-08-1995
		CS 8800965 A2		12-09-1990
		CY 2087 A		05-04-2002
		DD 272085 A5		27-09-1989
		DE 3853643 D1		01-06-1995
		DE 3853643 T2		30-11-1995
		DE 19875053 I2		23-05-2001
		DK 80088 A		18-08-1988
		EP 0281459 A1		07-09-1988
		ES 2071621 T3		01-07-1995
		FI 880720 A , B,		18-08-1988
		HK 1000093 A1		21-11-1997
		HR 920923 B1		31-12-2001
		HU 47291 A2		28-02-1989
		HU 197909 B		28-06-1989
		HU 210538 B3		28-04-1995
		IE 66922 B1		07-02-1996
		IL 85294 A		15-12-1991
		JP 1921791 C		07-04-1995
		JP 6045622 B		15-06-1994
		JP 63203684 A		23-08-1988
		KR 9603615 B1		20-03-1996
		LU 90324 A9		27-01-1999
		LV 5804 A4		20-02-1997
		MA 21184 A1		01-10-1988
		MX 9203026 A1		01-07-1992
		NL 990002 I1		01-03-1999
		NO 880666 A , B,		18-08-1988
		NZ 223475 A		29-05-1989
		OA 8808 A		31-03-1989
		PH 25960 A		13-01-1992
		PL 270677 A1		08-12-1988
		PT 86726 A , B		01-03-1988
		SI 8810231 A8		31-08-1996
		YU 23188 A1		31-08-1989
		ZA 8800933 A		09-08-1988
WO 9965915	A 23-12-1999	FR 2779726 A1		17-12-1999
		AT 222256 T		15-08-2002
		AU 752170 B2		05-09-2002
		AU 4048399 A		05-01-2000
		BG 64508 B1		31-05-2005
		BG 104987 A		30-11-2001
		BR 9911219 A		06-03-2001
		CA 2334870 A1		23-12-1999
		CN 1128805 C		26-11-2003
		DE 69902536 D1		19-09-2002
		DE 69902536 T2		13-03-2003
		DK 1087976 T3		02-12-2002
		EA 2386 B1		25-04-2002
		EE 200000745 A		15-04-2002
		EP 1087976 A1		04-04-2001

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

 International Application No  
**PCT/CH2005/000086**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9965915	A	ES 2181439 T3		16-02-2003
		WO 9965915 A1		23-12-1999
		HK 1033829 A1		28-03-2003
		HR 20000863 A1		31-10-2001
		HU 0104343 A2		28-03-2002
		ID 28264 A		10-05-2001
		JP 3641584 B2		20-04-2005
		JP 2002518399 T		25-06-2002
		NO 20006395 A		15-02-2001
		NZ 507914 A		26-11-2002
		OA 11567 A		24-05-2004
		PL 344998 A1		19-11-2001
		PT 1087976 T		29-11-2002
		SI 1087976 T1		28-02-2003
		SK 19092000 A3		10-05-2001
		TR 200003417 T2		21-03-2001
		TW 562805 B		21-11-2003
		UA 70323 C2		15-03-2001
		US 2002198229 A1		26-12-2002
		US 6429210 B1		06-08-2002
		ZA 200006386 A		07-05-2001
WO 2004072084	A	26-08-2004	DE 10305984 A1	02-09-2004
			AT 290535 T	15-03-2005
			CA 2468089 A1	13-08-2004
			CA 2481848 A1	26-08-2004
			DE 502004000002 D1	14-04-2005
			DK 1480985 T3	06-06-2005
			EP 1480985 A1	01-12-2004
			WO 2004072084 A1	26-08-2004
			WO 2004072085 A2	26-08-2004
			ES 2236679 T3	16-07-2005
			SI 1480985 T1	30-06-2005
WO 2004072085	A	26-08-2004	DE 10305984 A1	02-09-2004
			AT 290535 T	15-03-2005
			CA 2468089 A1	13-08-2004
			CA 2481848 A1	26-08-2004
			DE 502004000002 D1	14-04-2005
			DK 1480985 T3	06-06-2005
			EP 1480985 A1	01-12-2004
			WO 2004072084 A1	26-08-2004
			WO 2004072085 A2	26-08-2004
			ES 2236679 T3	16-07-2005
			SI 1480985 T1	30-06-2005
WO 2004106344	A	09-12-2004	WO 2004106344 A2	09-12-2004

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2005/000086

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D495/04 A61K31/435

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 847 265 A (BADORC ET AL) 11. Juli 1989 (1989-07-11) Spalte 1, Zeile 55 - Zeile 62; Ansprüche 1,4,6; Beispiel 1 Beispiel 1f -----	1,3-8, 19,20
X	-----	1
A	SAVI P ET AL: "CLOPIDOGREL: A REVIEW OF ITS MECHANISM OF ACTION" PLATELETS (EDINBURGH), CHURCHILL LIVINGSTONE MEDICAL JOURNALS, GB, Bd. 9, Nr. 3/4, 1998, Seiten 251-255, XP000908896 ISSN: 0953-7104 das ganze Dokument -----	1,3-8, 19,20

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25. August 2005

02.09.2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stroeter, T

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH2005/000086

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99/65915 A (SANOFI-SYNTHELABO; BOUSQUET, ANDRE; CASTRO, BERTRAND; SAINT-GERMAIN, J) 23. Dezember 1999 (1999-12-23) Zusammenfassung -----	1, 3-8, 19, 20
Y	CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, Bd. 198, 1998, Seiten 163-208, XP001156954 ISSN: 0340-1022 Seite 165 -----	1, 3-8, 19, 20
P, X	WO 2004/072084 A (HELM AG; DOSER, KARLHEINZ; GLAENZER, KLAUS) 26. August 2004 (2004-08-26) Ansprüche 1-20 -----	9, 10, 19, 20
P, X	WO 2004/072085 A (HELM AG; DOSER, KARLHEINZ; GLAENZER, KLAUS) 26. August 2004 (2004-08-26) Ansprüche 1-28 -----	2, 9-11, 13-20
P, X	WO 2004/106344 A (CADILA HEALTHCARE LIMITED; LOHRAY, BRAJ, BHUSHAN; LOHRAY, VIDYA, BHUSH) 9. Dezember 2004 (2004-12-09) Anspruch 47 -----	9, 10, 12, 19, 20

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH2005/000086**Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

**siehe Zusatzblatt**

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. 1-8, 10, 11, 13-18 (vollständig) & 9, 19, 20 (teilweise)
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1, 3-8 (vollständig), 19 und 20 (teilweise)

Polymorphe Formen von Clopidogrel-Hydrobromid

---

2. Ansprüche: 2, 10, 11, 13-18 (vollständig), 9, 19 und 20 (teilweise)

Salze von Clopidogrel mit aromatischen Sulfonsäuren  
(Besylate, Napsylate und Tosylate)

---

3. Ansprüche: 12 (vollständig), 9, 19 und 20 (teilweise)

Oxalate von Clopidogrel

---

## INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2005/000086

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4847265	A	11-07-1989	FR 2612929 A1 FR 2623810 A2 AR 243891 A1 AT 121745 T AU 597784 B2 AU 1129288 A CA 1336777 C CS 8800965 A2 CY 2087 A DD 272085 A5 DE 3853643 D1 DE 3853643 T2 DE 19875053 I2 DK 80088 A EP 0281459 A1 ES 2071621 T3 FI 880720 A ,B, HK 1000093 A1 HR 920923 B1 HU 47291 A2 HU 197909 B HU 210538 B3 IE 66922 B1 IL 85294 A JP 1921791 C JP 6045622 B JP 63203684 A KR 9603615 B1 LU 90324 A9 LV 5804 A4 MA 21184 A1 MX 9203026 A1 NL 990002 I1 NO 880666 A ,B, NZ 223475 A OA 8808 A PH 25960 A PL 270677 A1 PT 86726 A ,B SI 8810231 A8 YU 23188 A1 ZA 8800933 A	30-09-1988 02-06-1989 30-09-1993 15-05-1995 07-06-1990 18-08-1988 22-08-1995 12-09-1990 05-04-2002 27-09-1989 01-06-1995 30-11-1995 23-05-2001 18-08-1988 07-09-1988 01-07-1995 18-08-1988 21-11-1997 31-12-2001 28-02-1989 28-06-1989 28-04-1995 07-02-1996 15-12-1991 07-04-1995 15-06-1994 23-08-1988 20-03-1996 27-01-1999 20-02-1997 01-10-1988 01-07-1992 01-03-1999 18-08-1988 29-05-1989 31-03-1989 13-01-1992 08-12-1988 01-03-1988 31-08-1996 31-08-1989 09-08-1988
WO 9965915	A	23-12-1999	FR 2779726 A1 AT 222256 T AU 752170 B2 AU 4048399 A BG 64508 B1 BG 104987 A BR 9911219 A CA 2334870 A1 CN 1128805 C DE 69902536 D1 DE 69902536 T2 DK 1087976 T3 EA 2386 B1 EE 200000745 A EP 1087976 A1	17-12-1999 15-08-2002 05-09-2002 05-01-2000 31-05-2005 30-11-2001 06-03-2001 23-12-1999 26-11-2003 19-09-2002 13-03-2003 02-12-2002 25-04-2002 15-04-2002 04-04-2001

**INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2005/000086

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9965915	A	ES 2181439 T3 WO 9965915 A1 HK 1033829 A1 HR 20000863 A1 HU 0104343 A2 ID 28264 A JP 3641584 B2 JP 2002518399 T NO 20006395 A NZ 507914 A OA 11567 A PL 344998 A1 PT 1087976 T SI 1087976 T1 SK 19092000 A3 TR 200003417 T2 TW 562805 B UA 70323 C2 US 2002198229 A1 US 6429210 B1 ZA 200006386 A	16-02-2003 23-12-1999 28-03-2003 31-10-2001 28-03-2002 10-05-2001 20-04-2005 25-06-2002 15-02-2001 26-11-2002 24-05-2004 19-11-2001 29-11-2002 28-02-2003 10-05-2001 21-03-2001 21-11-2003 15-03-2001 26-12-2002 06-08-2002 07-05-2001
WO 2004072084	A 26-08-2004	DE 10305984 A1 AT 290535 T CA 2468089 A1 CA 2481848 A1 DE 502004000002 D1 DK 1480985 T3 EP 1480985 A1 WO 2004072084 A1 WO 2004072085 A2 ES 2236679 T3 SI 1480985 T1	02-09-2004 15-03-2005 13-08-2004 26-08-2004 14-04-2005 06-06-2005 01-12-2004 26-08-2004 26-08-2004 16-07-2005 30-06-2005
WO 2004072085	A 26-08-2004	DE 10305984 A1 AT 290535 T CA 2468089 A1 CA 2481848 A1 DE 502004000002 D1 DK 1480985 T3 EP 1480985 A1 WO 2004072084 A1 WO 2004072085 A2 ES 2236679 T3 SI 1480985 T1	02-09-2004 15-03-2005 13-08-2004 26-08-2004 14-04-2005 06-06-2005 01-12-2004 26-08-2004 26-08-2004 16-07-2005 30-06-2005
WO 2004106344	A 09-12-2004	WO 2004106344 A2	09-12-2004

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.  
As rescanning these documents will not correct the image  
problems checked, please do not report these problems to  
the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**